

## Artigo Original

## MELANOMA MALIGNO ASSOCIADO A NEVO MELANOCÍTICO

Joana Gomes<sup>1</sup>, Joana Parente<sup>2</sup>, Lurdes Ferreira<sup>3</sup>, Isabel Viana<sup>3</sup>, Esmeralda Vale<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology; Serviço de Dermatologia, Hospital de Braga

<sup>2</sup>Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology; Serviço de Dermatologia, Hospital de Santarém, EPE

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology; Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa

<sup>4</sup>Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head Dermatology and Venereology Department; Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa

**RESUMO – Objectivo:** Determinar a frequência da associação de melanoma maligno com nevo melanocítico e avaliar diferenças clínicas e histopatológicas entre melanomas malignos associados a nevo (MAN) e melanomas de novo (MN).

**Material e Métodos:** Revisão retrospectiva dos casos de melanoma cutâneo diagnosticados e tratados no período de 2001 a 2009 no Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa.

**Resultados:** Foram incluídos no estudo um total de 397 melanomas, 52,6% do sexo feminino e 47,4% do masculino. Destes melanomas apenas 9,3% estavam histologicamente associados a nevo melanocítico, havendo um predomínio discreto de casos no sexo feminino (54%,  $p=0,033$ ). Verificamos que no grupo dos MAN a média de idades foi ligeiramente inferior (56,5 vs 59,3 anos,  $p=0,577$ ). O tronco foi a localização preferencial de todos os melanomas (42,1%,  $p=0,005$ ). Histologicamente o subtipo mais frequentemente associado a nevo foi o melanoma de extensão superficial. Os MAN eram menos espessos (1,42 vs 2,13 mm nos MN,  $p=0,030$ ), sobretudo no sexo feminino (0,99mm,  $p=0,031$ ). O índice de Breslow e a ulceração correlacionaram-se de forma estatisticamente significativa com a ocorrência de metastização e com a mortalidade.

**Conclusões:** A maioria dos melanomas surge de novo. No nosso estudo, os MAN eram mais frequentes no sexo feminino, em idades mais jovens, localizavam-se sobretudo no tronco e estavam associados a uma espessura menor e ao subtipo histológico de extensão superficial.

**PALAVRAS-CHAVE** – Melanoma; Nevo Melanocítico.

## MALIGNANT MELANOMA ASSOCIATED WITH NEVUS

**ABSTRACT – Objectives:** To determine clinical and histopathological differences between melanoma associated with nevus (MAN) and de novo melanoma (MN).

**Methods:** Retrospective study of all cases of cutaneous melanoma diagnosed between 2001 and 2009 in Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa.

**Results:** Of the 397 melanomas included, 52.6% were of feminine sex and 47.4% of the masculine. Of these melanomas only 9.3% were histologically associated with nevus, with discrete predominance of cases in the feminine sex (54%,  $p=0,033$ ). In the group of the MAN the average of ages was slightly inferior (56,5 vs 59,3 years,  $p=0,577$ ). The trunk was the preferential localization of all the melanomas (42.1%,  $p=0,005$ ). Histologically the superficial spreading subtype was more frequently associated with MAN. The MAN were thinner than the MN (1,42 versus 2,13 mm,  $p=0,030$ ), specially in the feminine sex (0,99mm,  $p=0,031$ ). The Breslow tumor thickness and the presence of ulceration had a significant statistical correlation with the metastatic spread and the mortality by melanoma.

**Conclusions:** The majority of the melanomas seem to arise de novo. In our study, factors that were significantly associated with MAN include feminine sex, trunk location, younger age, inferior Breslow thickness and superficial spreading subtype.

**KEY-WORDS** – Melanoma; Nevus; Pigmented.

## Artigo Original

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.  
*No conflicts of interest.*

### Correspondência:

Dr.<sup>a</sup> Joana Maria Botelho Gomes

Serviço de Dermatologia

Hospital de Braga

Apartado 2242

4700 – 308 Braga

Tel.: 00351 253209022

Fax: 00351 253613334

E-mail: gbmjoana@yahoo.com

### INTRODUÇÃO

Na maioria dos casos o melanoma maligno surge *de novo*, no entanto existem evidências quer clínicas, quer histopatológicas, que comprovam que pode surgir a partir de um nevo melanocítico pré-existente. De acordo com dados da história clínica, a frequência desta associação varia entre 18 a 85% conforme a diferentes séries descritas na literatura<sup>1,2</sup>. Segundo dados histológicos este valor é menor<sup>3</sup>, traduzindo as dificuldades que este diagnóstico pode levantar.

Actualmente, estima-se que o risco de transformação de um nevo melanocítico em melanoma seja extremamente baixo<sup>1</sup>.

### OBJECTIVOS

Com o nosso estudo pretendemos determinar com que frequência pode um melanoma maligno estar associado a nevo melanocítico, bem como as diferenças clínicas e histopatológicas entre melanomas associados a nevo melanocítico (MAN) e melanomas *de novo* (MN).

### MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo, comparativo, baseado na revisão dos processos clínicos e lâminas histológicas dos doentes com diagnóstico de melanoma maligno cutâneo, diagnosticados e tratados no Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica de Lisboa (CDMC), no

período compreendido entre 2001 e 2009. Foram excluídos os casos em que o diagnóstico histológico foi realizado no CDMC mas o doente pertencia a outra Instituição.

Foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos: idade, sexo, data da primeira consulta, diagnóstico clínico, localização anatómica, exames complementares de diagnóstico (incluindo biópsia de gânglio sentinela e estadiamento), tratamentos realizados e evolução clínica. Procedeu-se também à revisão histológica de todos os casos, onde se avaliou: subtipo histológico de melanoma, índice de Breslow, nível de Clark, presença de ulceração e regressão e associação a nevo melanocítico. Quando estava presente um nevo melanocítico, avaliou-se o tipo de nevo (congénito/adquirido, displásico/comum), relação do nevo com o melanoma (centro/periferia), bem como a origem do melanoma no nevo (junção/derme).

Para definição de melanoma associado a nevo melanocítico (MAN) foram usados apenas critérios histológicos.

Foi efectuada análise estatística descritiva e inferencial com recurso ao *software* SPSS versão 17.0. Considerou-se um nível de significância de 5% e os dados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão.

### RESULTADOS

#### 1. Dados epidemiológicos

Foram incluídos no estudo 397 doentes com o diagnóstico de melanoma maligno cutâneo. Apenas 9,3% (n=37) estavam histologicamente associados a nevo melanocítico.

## Artigo Original

Ao longo dos anos observou-se uma tendência para o aumento do número total de casos de melanoma diagnosticados, embora com uma diminuição em 2006 ( $n=34$ ), atingindo o seu máximo em 2008 com 59 novos casos (Fig. 1). Verificaram-se pequenas oscilações na percentagem de casos de MAN, mas sem significado estatístico.

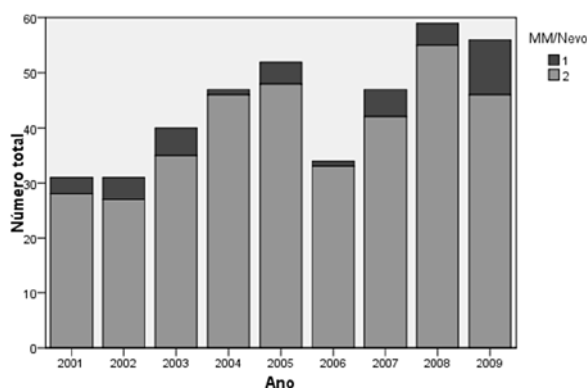


Fig. 1 - Incidência ao longo dos anos. 1 - MAN; 2 - MN.

Dos 397 doentes estudados, 209 (52,6%) pertenciam ao sexo feminino e 188 (47,4%) ao masculino. Apesar de se ter verificado um predomínio do sexo feminino nos dois grupos (Tabela 1), a percentagem de casos do sexo feminino foi ligeiramente superior do grupo de MAN (54,1%) relativamente ao grupo de MN (52,5%) e esta diferença tinha significado estatístico ( $p=0,033$ ).

Tabela 1 - Distribuição dos casos de melanoma por sexo

	Feminino	Masculino	Ratío (F/M)
Total	209 (52,6%)	188 (47,4%)	1.1:1
MN	189 (52,5%)	171 (47,5%)	1.1:1
MAN	20 (54,1%)	17 (45,9%)	1.2:1

A idade média de todos os casos na data de diagnóstico foi de  $59,01 \pm 16,66$  anos, variando entre os 19 e os 97 anos (Fig. 2). No sexo feminino a idade média era ligeiramente inferior ( $56,74 \pm 17,07$  anos), mas sem significado estatístico ( $p=0,08$ ).

No grupo dos MAN a idade média era inferior em relação ao grupo dos MN ( $56,54 \pm 15,54$  anos vs

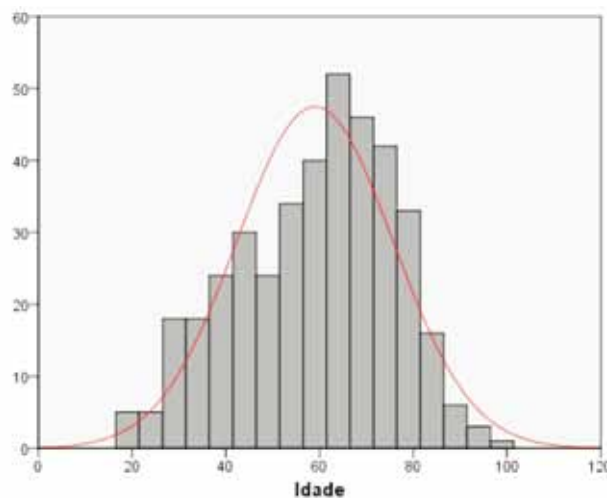


Fig. 2 - Distribuição etária geral.

$59,26 \pm 16,77$  anos) e esta diferença era mais significativa no sexo feminino (Tabela 2 e Tabela 3).

Tabela 2 - Idade média

	Máximo	Mínimo	Média
Total	97	19	$59,01 \pm 16,663$
MN	97	19	$59,26 \pm 16,773$
MAN	83	21	$56,54 \pm 15,541$

Tabela 3 - Idade média por sexos

FEMININO	Máximo	Mínimo	Média
Total	97	19	$56,74 \pm 17,069$
MN	97	19	$57,14 \pm 17,100$
MAN	77	21	$52,95 \pm 16,725$
MASCULINO	Máximo	Mínimo	Média
Total	94	20	$61,53 \pm 15,867$
MN	94	20	$61,60 \pm 16,133$
MAN	83	33	$60,76 \pm 13,274$

## 2. Localização Anatômica

A localização anatômica foi dividida em quatro segmentos principais: cabeça e pescoço, tronco, membros superiores e membros inferiores.

## Artigo Original

O tronco representou a localização mais frequente nos dois grupos de melanoma (Tabela 4), de salientar que no grupo dos MAN esta percentagem era superior (64,9% nos MAN vs 39,7% nos MN) e esta diferença tinha significado estatístico ( $p=0,005$ ).

**Tabela 4 - Distribuição dos casos de melanoma por localização anatómica**

	Total	MN	MAN
Cabeça e Pescoço	78 (19,7%)	77 (21,4%)	1 (2,7%)
Tronco	167 (42,1%)	143 (39,7%)	24 (64,9%)
MS	51 (12,8%)	45 (12,5%)	6 (16,2%)
MI	101 (25,4%)	95 (26,4%)	6 (16,2%)

Nos MN os membros inferiores foram a principal localização no sexo feminino ( $p=0,009$ ), mas nos MAN o tronco permaneceu a localização mais frequente nos dois sexos (Tabela 5).

**Tabela 5 - Distribuição por localização anatómica por sexo**

FEMININO	Total	MN	MAN
Cabeça e Pescoço	39 (18,6%)	39 (20,6%)	0
Tronco	71 (34%)	60 (31,7%)	11 (55%)
MS	25 (12%)	20 (10,6%)	5 (25%)
MI	74 (35,4%)	70 (37,1%)	4 (20%)
MASCULINO	Total	MN	MAN
Cabeça e Pescoço	39 (20,7%)	38 (22,3%)	1 (5,9%)
Tronco	96 (51,1%)	83 (48,5%)	13 (76,5%)
MS	26 (13,8%)	25 (14,6%)	1 (5,9%)
MI	27 (14,4%)	25 (14,6%)	2 (11,7%)

### 3. Dados histológicos

#### 3.1 Subtipo histológico

O melanoma de extensão superficial foi o principal subtipo histológico nos dois grupos de melanoma, seguido do melanoma nodular nos MN e da variante de

células claras nos MAN. Nos MAN não se registaram tantas variantes histológicas como nos MN (Tabela 6).

**Tabela 6 - Subtipo histológico**

	MN	MAN
Ext. superficial	295	32
Nodular	28	1
Polipoide	16	0
Células claras	2	4
Desmoplásico	5	0
Nevoide	3	0
Dif. cartilaginea	2	0
Acrolentiginoso	4	0
Spitzoide	2	0
Verrucoso	1	0
Amelanótico	2	0

#### 3.2 Espessura

Verificamos que a grande maioria dos melanomas tinha menos de 1 mm de espessura (Tabela 7), sobretudo nos MAN (72,9% vs 65,9% dos casos dos MN). A média do índice de Breslow foi significativamente mais baixa no grupo dos MAN, com 1,42mm relativamente a 2,13mm nos MN (Tabela 8); esta diferença tinha significado estatístico ( $p=0,03$ ).

Na generalidade os melanomas eram menos espessos no sexo feminino ( $p=0,031$ ) (Tabela 9), sobretudo nos MAN com um índice de Breslow médio de 0,99mm relativamente a 1,89mm no sexo masculino (Tabela 10); esta diferença também tinha significado estatístico ( $p=0,001$ ).

#### 3.3 Ulceração

Apenas dois casos de MAN estavam ulcerados (5,4%), relativamente a 45 casos dos MN (12,5%).

#### 3.4 Características histológicas dos melanomas associados a nevo melanocítico

##### 3.4.1 Origem

Verificamos que a grande maioria dos MAN (97,3%) tinham origem no componente juncional do nevo melanocítico (Fig. 3). Apenas um caso teve origem no componente dérmico do nevo. O que está de acordo

## Artigo Original

**Tabela 7 - Espessura**

	In situ	<1 mm	1-1,9 mm	2-3,9 mm	>4 mm
Total	129 (33%)	131 (33,5%)	44 (11,2%)	46 (11,8%)	41 (0,5%)
MN *	118 (33,3%)	115 (32,5%)	38 (10,8%)	43 (12,1%)	40 (11,3%)
MAN	11 (29,7%)	16 (43,2%)	6 (16,2%)	3 (8,1%)	1 (2,7%)

MAN: 72,9%

MN: 65,8%

\*Nota: Não foi possível determinar a espessura em 6 lesões

**Tabela 8 - Espessura média**

	Média (mm)	Máxima (mm)
Total	2,06	22
MN	2,13	22
MAN	1,42	7,6

Nota: Foram excluídos os melanomas in situ

com os dados da literatura, já que os melanomas com origem no componente dérmico de um nevo são uma raridade e geralmente têm origem em nevos congénitos, como verificámos no nosso caso.

### 3.4.2 Características histológicas do nevo melanocítico

Em 43,2% dos casos (n=16), estavam presentes características histológicas de nevo congénito (Fig. 4). Os restantes 56,8% eram nevos adquiridos.

Quando correlacionamos estes dados com dados clínicos, verificamos que os melanomas associados a nevos congénitos estavam localizados principalmente no tronco (n=13), ocorriam sobretudo no sexo masculino (6 F:10 M) e tinham um índice de Breslow médio superior em relação aos nevos adquiridos (1,89mm vs 1,05mm). Já os nevos adquiridos eram mais frequentes no sexo feminino (14 F:7 M).

**Tabela 9 - Distribuição dos melanomas por espessura por sexos**

FEMININO	In situ	<1 mm	1-1,9 mm	2-3,9 mm	>4 mm
Total	70 (33,8%)	76 (36,7%)	23 (11,1%)	25 (12,1%)	13 (6,3%)
MN	64 (34,2%)	67 (35,8%)	19 (10,2%)	24 (12,8%)	13 (7%)
MAN	6 (30%)	9 (45%)	4 (20%)	1 (5%)	0

MAN: 75%

MN: 70%

MASCULINO	In situ	<1 mm	1-1,9 mm	2-3,9 mm	>4 mm
Total	59 (32,1%)	55 (29,9%)	21 (11,4%)	21 (11,4%)	28 (15,2%)
MN	54 (32,3%)	48 (28,7%)	19 (11,4%)	19 (11,4%)	27 (16,2%)
MAN	5 (29,4%)	7 (41,1%)	2 (11,8%)	2 (11,8%)	1 (5,9%)

MAN: 70,5%

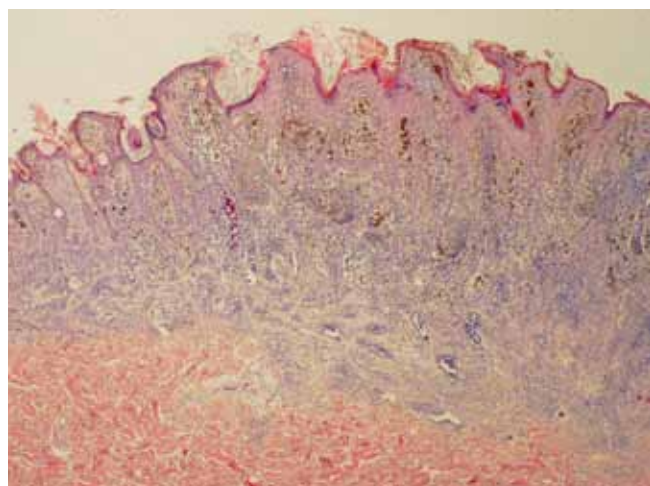
MN: 61%



## Artigo Original

**Tabela 10 - Média da espessura por sexos**

FEMININO	Média (mm)	Máxima (mm)
Total	1,65	13
MN	1,72	13
MAN	0,99	2,75
MASCULINO	Média (mm)	Máxima (mm)
Total	2,51	22
MN	2,58	22
MAN	1,89	7,6



**Fig. 3 -** Melanoma maligno associado a nevo melanocítico com origem no componente juncional do nevo.

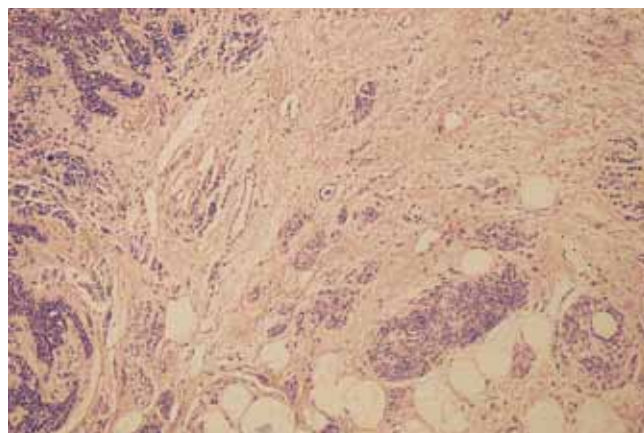
Em apenas um caso estavam presentes características histológicas de nevo displásico.

### 3.4.3 Localização relativa do melanoma no nevo melanocítico

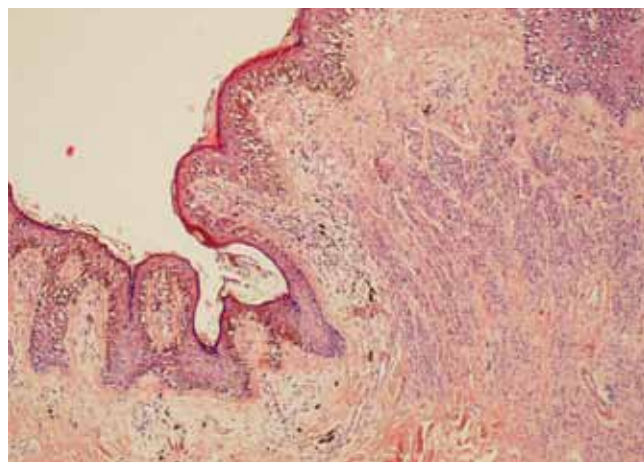
Na nossa série, em 51,4% dos casos (n=19) o melanoma tinha origem na periferia do nevo e não no centro (Fig. 5).

### 4. Estadiamento

Não registamos diferenças com significado estatístico no estadiamento entre os dois grupos de melanoma ( $p=0,388$ ). A maioria dos casos encontrava-se nos estadios 0 e I (Tabela 11). Na altura do diagnóstico, não se verificou nenhum caso de estadio IV no grupo dos MAN.



**Fig. 4 -** Exemplo de melanoma maligno associado a nevo melanocítico com características histológicas de nevo congénito; em que se observam ninhos de melanócitos a rodear estruturas profundas como vasos e anexos.



**Fig. 5 -** Melanoma maligno com origem na periferia de um nevo melanocítico.

### 5. Follow up

No grupo dos MAN registou-se um menor número de eventos desfavoráveis como recidiva local, metastização ou morte (Tabela 12).

Em 33 doentes ocorreu metastização, correspondendo apenas um caso a MAN (Tabela 13). Apesar da metastização ter sido mais frequente no sexo masculino (F:M = 1:1,54), em idades mais avançadas (idade média de  $69,96 \pm 11,19$  anos) e em melanomas localizados sobretudo no tronco (57,6% dos casos), apenas o índice de Breslow superior a 1 mm e a presença de ulceração se correlacionaram de forma estatisticamente significativa com a ocorrência de metastização ( $p < 0,001$ ).

## Artigo Original

**Tabela 11 - Estadiamento**

Estadiamento	MAN	MN
0	11 (30,5%)	118 (33,2%)
IA	16 (44,4%)	117 (33%)
IB	4 (11,1%)	35 (9,9%)
IIA	1 (2,8%)	22 (6,2%)
IIB	0	20 (5,6%)
IIC	0	13 (3,7%)
IIIA	2 (5,6%)	5 (1,4%)
IIIB	1 (2,8%)	9 (2,5%)
IIIC	1 (2,8%)	7 (2%)
IV	0	9 (2,5%)

**Tabela 12 - Follow-up**

	MAN	MN
Recidiva Local	24 (6,7%)	0
GG sentinela +	25 (6,9%)	4 (10,8%)
Metastização	32 (8,9%)	1 (2,7%)
Morte	28 (7,8%)	2 (5,4%)

**Tabela 13 - Metastização**

	Sim (n=33)	Não (n=311)	P valor
F : M	1 : 1,54	1,25 : 1	0,075
Idade média (anos)	69,96 ± 11,19	55,12 ± 16,96	0,060
Localização	Tronco = 57,6%	Tronco	0,241
Breslow médio (mm)	4,56	1,55	< 0,001
Ulceração	54,5% (n=18)	6,4% (n=20)	< 0,001
MAN	3% (n=1)	97% (n=36)	0,192

### DISCUSSÃO

Na maioria dos casos o melanoma maligno surge de novo. Na nossa série apenas 9,3% dos casos estavam associados a nevo melanocítico. Apesar de ser uma pequena percentagem, está de acordo com os dados da maioria da literatura que são tão variáveis como 4,7% a 50% dos casos<sup>3</sup>.

No nosso estudo, apenas usamos critérios histológicos para definição de melanoma associado a nevo melanocítico, o que segundo alguns autores poderá ser uma limitação já que poderá apenas identificar fases mais precoces de melanoma e deixar de fora melanomas mais invasivos em que é totalmente impossível distinguir um melanoma associado a nevo de um melanoma de novo<sup>2</sup>. No entanto, tendo em conta ser um estudo retrospectivo não era possível ter estes dados da história clínica em todos os processos clínicos.

Segundo alguns autores a percentagem de casos de melanoma associados a nevo através de dados da história clínica é superior aos dos dados histológicos, variando de 18% a 85%.<sup>1,2</sup> Contudo, para outros autores esta associação não pode ser estabelecida pela história clínica de forma fiável<sup>4</sup>. Estes intervalos tão variáveis parecem reflectir os diversos problemas que se levantam neste diagnóstico.

Na nossa série os melanomas associados a nevo eram mais frequentes no sexo feminino (54,1%), localizavam-se sobretudo no tronco (64,9%), ocorriam em idades mais jovens (56,54 vs 59,01 anos), sobretudo no sexo feminino (F 52,95 vs M 60,76 anos). Os melanomas associados a nevo eram também menos espessos do que os melanomas de novo (1,42 MAN vs 2,13mm MN), mais uma vez sobretudo no sexo feminino (F 0,99mm vs M 1,89mm). No entanto, apenas o sexo feminino, a localização no tronco e a menor

espessura tinham uma associação estatisticamente significativa com MAN.

Verificamos também uma menor percentagem de eventos desfavoráveis, como ocorrência de metastização ou morte, no grupo dos MAN, o que nos parece estar relacionado com a menor espessura dos MAN, bem como com a menor percentagem de casos ulcerados e não com a origem do melanoma em nevo ou de

## Artigo Original

novo; já que, de forma concordante com a literatura, observamos uma relação estatisticamente significativa entre o risco de metastização e mortalidade e o índice de Breslow e a presença de ulceração.

O melanoma maligno pode desenvolver-se a partir de um nevo melanocítico através de dois padrões *major*. De longe, o mais frequente é o melanoma com origem no componente juncional do nevo. Os dados da nossa série estão de acordo com a literatura, já que em apenas um caso o melanoma teve origem no componente dérmico do nevo. Este padrão é extremamente raro e parece ocorrer sobretudo em grandes nevos congénitos<sup>3</sup>.

Apesar de qualquer tipo de nevo melanocítico poder estar associado a melanoma, tem-se prestado muita atenção aos nevos displásicos como precursores ou factores de risco de melanoma. Actualmente, estima-se que 2 a 8% da população em geral tenha nevos displásicos<sup>1</sup>. No nosso estudo em apenas um dos casos de MAN estavam presentes características de nevo displásico, o que nos parece ser um valor baixo tendo em conta outras séries em que este valor era de 43%<sup>1</sup>. No entanto, temos que ter em conta o tamanho da nossa amostra e que essa reflecte apenas uma pequena área populacional.

Realçamos ainda que durante o período estudado, observou-se um aumento na incidência de melanoma cutâneo, estando em consonância com os dados epidemiológicos publicados mais recentemente, contudo a

maioria dos casos corresponde a estádios mais precoces, reflectindo a sua detecção cada vez mais precoce.

Em conclusão, ao nosso conhecimento, realizamos um estudo único em Portugal e verificamos que os nossos dados estão de acordo com a literatura internacional quando afirmamos que a maioria dos melanomas surge *de novo*. Reforçamos a necessidade de sensibilizar os doentes para prestar atenção não só a nevos melanocíticos que alteraram com o tempo, mas também a lesões pigmentadas novas. Por último, concluímos que o sexo feminino, a localização no tronco e idades mais jovens parecem estar relacionados com MAN.

### BIBLIOGRAFIA

1. Benova C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. Arch Dermatol. 2003; 139: 1620-4.
2. Weatherhead S, Haniffa M, Lawrence C. Melanomas arising from naevi de novo melanomas – does origin matter? Brit J Dermatol. 2007; 156: 72-6.
3. Massi G, Leboit P. Histological diagnosis of nevi and melanoma. Springer; 2004.
4. Harley S, Walsh N. A new look at nevus-associated melanomas. Am J Dermatopathol. 1996; 18(2): 137-41.